

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tablete  
Alprazolam Grindeks 0,5 mg tablete  
Alprazolam Grindeks 1 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tablete  
Jedna tableta sadrži 0,25 mg alprazolama.  
Alprazolam Grindeks 0,5 mg tablete  
Jedna tableta sadrži 0,5 mg alprazolama.  
Alprazolam Grindeks 1 mg tablete  
Jedna tableta sadrži 1 mg alprazolama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tablete  
Jedna tableta sadrži 92,5 mg laktoze (u obliku hidrata) i 0,12 mg natrijevog benzoata (E 211).  
Alprazolam Grindeks 0,5 mg tablete  
Jedna tableta sadrži 92,2 mg laktoze (u onliku hidrata) i 0,12 mg natrijevog benzoata (E 211).  
Alprazolam Grindeks 1 mg tablete  
Jedna tableta sadrži 91,7 mg laktoze (u obliku hidrata) i 0,12 mg natrijevog benzoata (E 211).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tablete  
Bijela ili gotovo bijela ovalna tableta (10 mm x 5 mm) s urezom na jednoj strani i s utisnutom oznakom „0,25“ na drugoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.  
Alprazolam Grindeks 0,5 mg tablete  
Blijedo ružičasta ili ružičasta ovalna tableta (10 mm x 5 mm) s urezom na jednoj strani i s utisnutom oznakom „0,5“ na drugoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.  
Alprazolam Grindeks 1 mg tablete  
Blijedo plava ili plava ovalna tableta (10 mm x 5 mm) s urezom na jednoj strani i s utisnutom oznakom „1“ na drugoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Alprazolam Grindeks je indiciran za kratkotrajno simptomatsko liječenje anksioznosti u odraslih osoba. Primjena lijeka Alprazolam Grindeks indicirana je samo kada je poremećaj težak, onesposobljujući za osobu ili je podvrgava iznimnoj patnji.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

## Doziranje

Za optimalan učinak doziranje treba biti individualno prilagođeno na temelju odgovora bolesnika i težine simptoma

### *Početno liječenje.*

Početna doza je 0,25 mg do 0,5 mg, 3 puta dnevno.

### *Nastavak liječenja*

Ukoliko je potrebno ukupna dnevna doza može se povećati do najviše 3mg do 4 mg , podijeljeno u nekoliko doza tijekom dana.

### *Trajanje liječenja*

Potrebno je primijeniti najnižu moguću učinkovitu dozu lijeka Alprazolam Grindeks tijekom najkraćeg mogućeg razdoblja od najdulje 2 – 4 tjedna, uključujući i *tapering-off* period. Potrebu za nastavkom liječenja treba učestalo iznova procjenjivati. Ne preporučuje se dugotrajno liječenje. Rizik od ovisnosti se može povećati s povećanjem doze i trajanja liječenja (vidjeti dio 4.4).

### *Prekid liječenja*

Dozu alprazolama treba postupno smanjivati i ne prelaziti dozu od 0,5 mg svaka 3 dana kako bi se izbjegli simptomi ustezanja. Kod nekih bolesnika će možda trebati i sporije snižavanje doze.

## **Posebne populacije**

### *Starije osobe, bolesnici osjetljivi na sedativne učinke alprazolama ili oslabljeni bolesnici*

Starije osobe, bolesnici osjetljivi na sedativne učinke alprazolama ili bolesnici s demencijom moraju primati smanjenu dozu. Preporučena doza je 0,25 mg 2-3 puta dnevno i može se po potrebi i sukladno toleranciji lijeka, povećavati.

### *Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre*

Oprez se preporučuje kod liječenja bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, te se doza po potrebi mora sniziti. Alprazolam je kontraindiciran kod teškog oštećenja funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

### *Respiratorna insuficijencija*

Kod bolesnika s kroničnom respiratornom insuficijencijom preporuča se niža doza zbog rizika od nastanka respiratorne depresije

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost alprazolama u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina nisu još ustanovljene; stoga se primjena alprazolama ne preporučuje.

## Način primjene

Za primjenu kroz usta.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge benzodiazepine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.,
- miastenija gravis,
- teška respiratorna insuficijencija,
- sindrom apneje u spavanju,

- teška insuficijencija jetre.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Napomena

Ne zahtjevaju sva stanja napetosti, agitacije i anksioznosti medicinsko liječenje. To su obično znakovi fizičke ili mentalne bolesti i liječe u sklopu podležeće bolesti.

##### Rizik pri istodobnoj primjeni s opioidima

Istodobna primjena alprazolama i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih se rizika sedativi poput benzodiazepina ili srodnih lijekova kao što je alprazolam s opioidima trebaju propisivati samo bolesnicima za koje nema drugih načina liječenja.

Ako se donese odluka o propisivanju lijeka Alprazolam Grindeks istodobno s opioidima treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće (vidjeti također opću preporuku za doziranje u dijelu 4.2).

Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se smislu preporučuje obavijestiti bolesnike i njihove skrbnike (gdje je to moguće), kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5).

##### Ovisnost/zloupotreba lijeka

Primjena benzodiazepina može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti na te lijekove. Rizik se povećava s dozom i trajanjem liječenja te je također veći u bolesnika koji su skloni zlouporabi lijekova te u alkoholičara. Ovisnost o lijeku može se pojaviti pri terapijskim dozama i/ili u bolesnika bez rizičnih faktora.

Postoji povećan rizik od ovisnosti o lijeku pri kombiniranoj primjeni nekoliko benzodiazepina bez obzira na anksiolitičku ili hipnotičku indikaciju.

Zloupotreba lijeka je poznati rizik za alprazolam i druge benzodiazepine. Sukladno tome, potrebno je pratiti bolesnike pri uzimanju alprazolama. Postoji i rizik od diverzije s ovim lijekom. Prijavljeni su smrtni slučajevi povezani s predoziranjem prilikom zlouporabe alprazolama s ostalim depresorima središnjeg živčanog sustava, uključujući opioide, druge benzodiazepine i alkohol. Ti se rizici trebaju uzeti u obzir prilikom propisivanja ili izdavanja alprazolama. Da bi se smanjio rizik, potrebno je koristiti najmanju odgovarajuću dozu i savjetovati bolesnike o pravilnom čuvanju i zbrinjavanju neiskorištenog lijeka (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 4.9).

##### Simptomi ustezanja

Kad se razvije ovisnost, nagli prekid liječenja može biti praćen simptomima ustezanja. Oni se mogu sastojati od glavobolje, bolova u mišićima, izrazite anksioznosti, napetosti, nemira, smetenosti i razdražljivosti. U težim slučajevima mogu nastati sljedeći simptomi: nesposobnost shvaćanja (derealizacija), depersonalizacija, hiperakuzija, obamrlost i parestezija u ekstremitetima, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički dodir, halucinacije i epileptički napadaji (vidjeti dijelove 4.2. i 4.8.).

##### Povratni učinak

Slično tome, ukoliko se naglo prekine kratkotrajno liječenje, može doći do povratnog učinka, pri čemu se simptomi koji su doveli do liječenja benzodiazepinima vraćaju u pojačanom obliku. Moguće su i druge reakcije, uključujući promjene raspoloženja, anksioznost ili poremećaji spavanja i nemir. Povratni učinak se također može manifestirati u obliku opasnih fizičkih i psihičkih reakcija kao što su napadaji i simptomatička psihoza (odnosno delirij ustezanja).

Budući da je rizik od simptoma ustezanja/povratnog učinka veći nakon naglog prekida liječenja, preporučuje se postupno smanjivanje doze

##### Trajanje liječenja

Trajanje liječenja mora biti što kraće i ne dulje od 2 – 4 tjedna (vidjeti dio 4.2). Primjena dulja od ovog razdoblja zahtijeva ponovnu procjenu stanja bolesnika.

Bilo bi korisno informirati bolesnika na početku liječenja o ograničenoj duljini liječenja i precizno objasniti kako će doza biti progresivno smanjivana (vidjeti dio 4.2). Postoje dokazi da se, u slučaju kratkodjelujućih benzodiazepina, simptomi ustezanja mogu pojaviti pri terapijskim dozama, osobito pri višim dozama. Kada se primjenjuju dugodjelujući benzodiazepini važno je upozoriti da se ne zamjenjuju s kratkodjelujućim benzodiazepinima jer može doći do pojave simptoma ustezanja.

#### Amnezija

Benzodiazepini mogu izazvati anterogradnu amneziju, a što se u većini slučajeva javlja nekoliko sati nakon uzimanja lijeka. Ovo znači da se bolesnik neće moći naknadno sjetiti radnji koje je poduzeo nakon uzimanja lijeka.

Taj se rizik povećava s povećanjem doze i može se smanjiti ukoliko se osigura dovoljno dugi neprekinuti san (7-8 sati).

#### Psihijatrijske i paradoksalne reakcije

Posebno u starijih bolesnika i djece, tijekom primjene benzodiazepina moguće su psihijatrijske i paradoksalne reakcije kao što su nemir, uznemirenost, razdražljivost, agresivnost, deluzije, bijes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i drugi neprikladni oblici ponašanja. Ako se to dogodi, potrebno je prekinuti primjenu lijeka.

#### Tolerancija

Nakon ponavljane primjene tijekom nekoliko tjedana može doći do smanjenja učinka benzodiazepina.

#### Depresija/suicidalno ponašanje

Benzodiazepini i benzodiazepinima slični lijekovi ne smiju se primjenjivati sami za liječenje depresije jer mogu ubrzati ili povećati rizik od suicida. Zbog toga se alprazolam mora koristiti s oprezom, a propisivanje treba biti ograničeno u bolesnika sa znakovima i simptomima depresivnog poremećaja ili sklonostima suicidu.

Zabilježeni su slučajevi epizoda hipomanije i manije povezanih s primjenom alprazolama u bolesnika s depresijom.

#### Psihoze

Benzodiazepini se ne preporučuju za primarno liječenje psihoza.

#### Posebne skupine bolesnika

##### *Starije osobe i oslabljeni bolesnici*

U starijih se bolesnika benzodiazepini i srodni lijekovi moraju koristiti s oprezom zbog rizika od pojave sedacije i/ili mišićno-koštane slabosti, zbog čega može doći do padova koji u toj populaciji često imaju ozbiljne posljedice. U starijih i/ili oslabljenih bolesnika preporučljivo je primijeniti najnižu djelotvornu dozu da se spriječi razvoj ataksije ili pretjerane sedacije.

##### *Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

Oprez se preporučuje kod liječenja bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili blagom do umjerenom insuficijencijom jetre, a doza se po potrebi može smanjiti. Budući da benzodiazepini mogu pospješiti razvoj encefalopatije, alprazolam je kontraindiciran u liječenju bolesnika s teškom insuficijencijom jetre.

##### *Respiratorna insuficijencija*

U bolesnika s kroničnom respiratornom insuficijencijom također se preporučuju niže doze, zbog rizika od respiratorne depresije.

##### *Povijest zlouporabe alkohola ili lijekova*

Benzodiazepini se moraju primjenjivati s posebnim oprezom u bolesnika koji su skloni zlouporabi alkohola ili lijekova (vidjeti dio 4.5).

#### Pomoćne tvari

##### *Laktoza*

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

##### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

##### *Natrijev benzoat*

Ovaj lijek sadrži 0,12 mg natrijevog benzoata u jednoj tableti.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Farmakodinamičke interakcije

##### *Alkohol*

Benzodiazepini očituju aditivno djelovanje kada se primjene istodobno s alkoholom. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka s alkoholom. Kombinacija s alkoholom pojačava sedativni učinak alprazolama.

##### *Psihotropni lijekovi*

Potreban je oprez u slučaju istodobne primjene alprazolama s drugim lijekovima koji imaju depresivni učinak na središnji živčani sustav (SŽS). Može se javiti pojačan središnji depresivni učinak jer benzodiazepini očituju aditivno djelovanje kada se primjene istodobno s drugim lijekovima koji imaju depresivni učinak na SŽS, kao što su antipsihotici (neuroleptici), hipnotici, anksiolitici/sedativi, antidepressivi, narkotički analgetici (npr. opiodi), antiepileptici, anestetici i sedirajući antihistaminici.

Pri istodobnoj primjeni s narkotičkim analgeticima, može se javiti pojačana euforija koja može dovesti do povećane psihičke ovisnosti.

##### *Klozapin*

Istodobna primjena s klozapinom može dovesti do povećanog rizika od respiratornog i/ili srčanog aresta.

##### *Opioidi*

Istodobna primjena sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi kao što je alprazolam s opioidima povećava rizik za pojavu sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresivnog učinka na središnji živčani sustav. Doziranje i trajanje istodobne primjene mora se ograničiti (vidjeti dio 4.4.).

Mora se obratiti posebnu pažnju kod primjene lijekova koji uzrokuju respiratornu depresiju kao što su to opioidi (analgetici, lijekovi za ublažavanje kašlja ili nadomjesna terapija kod ovisnosti). Ovo je posebno važno u starijih osoba.

#### Farmakokinetičke interakcije

##### *Inhibitori CYP3A4*

S obzirom na to da se alprazolam metabolizira putem CYP3A4 enzima u jetri, inhibitori ovih enzima mogu povećati učinak i koncentraciju alprazolama.

Alprazolam se stoga mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju inhibitore enzima CYP3A4 te može biti potrebno smanjenje doze.

Itrakonazol, snažni CYP3A4 inhibitor povećava bioraspoloživost te produljuje poluvrijeme

eliminacije alprazolama. U studiji na zdravim dobrovoljcima, koji su primili 200 mg itrakonazola na dan i 0,8 mg alprazolama, bioraspoloživost je porasla 2 do 3 puta, a poluvrijeme eliminacije produljilo se na otprilike 40 sati. Uočene su promjene psihomotoričkih funkcija uzrokovanih alprazolamom.

Itrakonazol može pojačati učinak alprazolama na depresiju SŽS te se nakon prekida uzimanja itrakonazola može smanjiti učinak alprazolama.

Ne preporučuje se istodobna primjena sa snažnim CYP3A4 inhibitorima, poput itrakonazola, ketokonazola, vorikonazola i inhibitora HIV proteaze. Ako je istodobna primjena alprazolama i snažnog CYP3A4 inhibitora neophodna, doza alprazolama se mora smanjiti na jednu polovinu ili jednu trećinu.

Fluvoksamin produljuje poluživot alprazolama za 20 do 34 sati i udvostručuje vrijednosti alprazolama u plazmi. Pri istodobnoj primjeni s alprazolamom preporučuje se smanjenje doze alprazolama na polovinu.

Fluoksetin ima umjereni inhibicijski učinak na metabolizam alprazolama, što rezultira povećanjem koncentracija u plazmi. Pri istodobnoj primjeni pojačavaju se psihomotorički učinci alprazolama, što može dovesti do prilagođavanja doze.

Eritromicin inhibira metabolizam alprazolama te povećava koncentracije alprazolama u plazmi za približno 50% , što može dovesti do prilagođavanja doze.

Drugi CYP3A4 inhibitori koji mogu povisiti koncentracije alprazolama u plazmi su: klaritromicin, telitromicin, diltiazem i flukonazol. Može biti potrebno prilagođavanje doze.

Cimetidin smanjuje klirens alprazolama što može pojačati njegov učinak. Klinički značaj ove interakcije još nije utvrđen.

#### *Induktori CYP3A4*

Budući da se alprazolam metabolizira pomoću CYP3A4, induktori tog enzima mogu pojačati metabolizam alprazolama.

Interakcije koje uključuju inhibitor HIV proteaze (npr. ritonavir) i alprazolam su kompleksne i ovisne o vremenu. Kratkoročno, niske doze ritonavira rezultiraju većim smanjenjem klirensa alprazolama, produljenjem poluvijeka njegove eliminacije i pojačanim kliničkim učincima. Ipak, nakon produljene izloženosti ritonaviru, indukcija CYP3A djeluje kao protuteža toj inhibiciji. Ova interakcija može zahtijevati prilagodbu doze ili prekid liječenja alprazolamom.

Bolesnici koji istodobno uzimaju alprazolam i teofilin imaju značajno niže koncentracije alprazolama u plazmi od bolesnika koji uzimaju alprazolam kao monoterapiju, vjerojatno uzrokovano indukcijom metabolizma. Još nije utvrđen klinički značaj ove interakcije.

Pokazalo se da karbamazepin inducira metabolizam alprazolama, što dovodi do njegovog smanjenog učinka. Još nije utvrđen klinički značaj ove interakcije. Slični učinci mogu se očekivati kod istodobne primjene s rifampicinom ili gospinom travom.

#### *Učinak alprazolama na farmakokinetiku drugih lijekova*

Povećane koncentracije digoksina u plazmi zabilježene su pri istodobnoj primjeni 1 mg alprazolama, posebno u starijih bolesnika (>65 godina starosti). Stoga je u bolesnika koji istodobno uzimaju alprazolam i digoksin potrebno pomno pratiti znakove i simptome povezane s toksičnošću digoksina.

Potrebno je pripremiti bolesnike na pojačani učinak miorelaksansa (rizik od padova) pri istodobnoj primjeni s alprazolamom, osobito na početku liječenja.

Kod istodobne primjene s alprazolamom imipramin i njegov metabolit desmetilimipramin mogu dosegnuti 30% više koncentracije u plazmi zbog inhibicije metabolizma.

*Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku alprazolama*

Sljedeće kombinacije treba izbjegavati

Dekstropoksifen može inhibirati metabolizam ili smanjiti klirens alprazolama s posljedičnim povećanjem vrijednosti alprazolama u plazmi, što uzrokuje pojačani učinak alprazolama. Treba izbjegavati istodobnu primjenu s dekstropoksifenom.

Nefazodon inhibira oksidaciju alprazolama putem sustava CYP3A4, što rezultira udvostručenjem koncentracija u plazmi i pojačanim učinkom alprazolama. Potrebno je razmotriti smanjenje doze alprazolama na jednu polovicu.

Interakcije koje treba razmotriti pri prilagođavanju doze

Kontraceptivi: Kontraceptivi mogu inhibirati metabolizam benzodiazepina i oksidaciju alprazolama što dovodi do povećanja vrijednosti alprazolama u plazmi i pojačanog učinka alprazolama.

Omeprazol može inhibirati metabolizam alprazolama što dovodi do povećanja koncentracija alprazolama u plazmi i pojačanog učinka alprazolama.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Trudnoća

Zbog malog broja slučajeva i nedostatne dokumentacije nije moguće procijeniti rizik od malformacija, te učinak na rani razvoj djeteta i ponašanje kod ljudi.

Velika količina podataka na temelju kohortnih studija ukazuju da izlaganje benzodiazepinu tijekom prvog tromjesečja nije povezano s povećanim rizikom od teških oštećenja ploda. Međutim, neka ranija epidemiološka ispitivanja kontrole slučajeva pokazala su da postoji povećani rizik od rascjepa nepca. Podaci pokazuju da je rizik od rođenja djeteta s rascjepom nepca nakon izlaganja majke benzodiazepinima tijekom trudnoće manji od 2/1000 u usporedbi s pojavnosću u općoj populaciji (1/1000).

Primjena visokih doza benzodiazepina tijekom drugog i/ili trećeg tromjesečja trudnoće povezuje se sa smanjenjem aktivnih pokreta fetusa te varijabilnosti fetalnog srčanog ritma.

Zabilježeni su slučajevi malformacija i mentalne retardacije u djece koja su u prenatalnom razvoju bila izložena predoziranju i intoksikaciji benzodiazepinima.

Kada je medicinski indicirana primjena benzodiazepina tijekom posljednjeg razdoblja trudnoće, čak i pri niskim dozama, moguća je pojava sindrom mlohavog dojenčeta (engl. *floppy infant syndrome*) kao što je aksijalna hipotonija, snižen mišićni tonus te oslabljeno sisanje što dovodi do smanjenog prirasta težine. Ovi simptomi su reverzibilni, ali mogu potrajati 1 do 3 tjedna, uzimajući u obzir poluvijek lijeka.

Pri visokim dozama moguća je pojava respiratorne depresije ili apneje i hipotermije u novorođenčeta. Nekoliko dana nakon rođenja moguće je primijetiti neonatalne simptome ustezanja s hiperekscitabilnošću, agitacijom i tremorom, čak i kada nije prisutan sindrom mlohavog djeteta. Pojava simptoma ustezanja ovisi o poluvijeku lijeka.

Uzimajući u obzir navedene podatke, primjena alprazolama tijekom trudnoće može se razmotriti samo ako se strogo poštuju odobrene indikacije i doziranje lijeka, odnosno ako je liječenje apsolutno neophodno. Ako se alprazolam koristio u trudnoći ili ako je bolesnica ostala u drugom stanju tijekom uzimanja alprazolama, bolesnicu treba upozoriti na moguće nuspojave u novorođenčeta. Ako je

neophodno liječenje alprazolamom tijekom posljednjeg razdoblja trudnoće, potrebno je izbjegavati visoke doze te pratiti simptome ustezanja i/ili pojavu sindroma mlohavog djeteta u novorođenčadi.

#### Dojenje

Alprazolam se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko gdje se akumulira. Stoga se Alprazolam Grindeks ne preporučuje tijekom dojenja. Ukoliko je indicirana primjena ponovljenih doza ili visoke doze lijeka Alprazolam Grindeks tijekom dojenja, dojenje je nužno prekinuti.

Novorođenčad metabolizira benzodiazepine puno sporije od odraslih osoba.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Alprazolam značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Sedacija, amnezija, poremećaj koncentracije i mišićne funkcije mogu imati negativan učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. To se posebno odnosi na početak liječenja, na razdoblje kada je doza povišena, te nakon nedovoljnog spavanja ili kod kombinacije s alkoholom ili s drugim lijekovima koji utječu na depesiju središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.5).

#### **4.8 Nuspojave**

Ovisno o individualnoj osjetljivosti i visini uzete doze mogu se pojaviti slijedeće nuspojave, posebice na početku liječenja:

- emocionalna otupljenost, nestabilni pokreti i hod (rizik od padova, pogotovo u starijih bolesnika), smetnje u vidu, naknadni učinci slijedećeg dana (ošamućenost, reducirana reaktivnost, itd.), poremećaji u autonomnom živčanom sustavu (poremećena funkcija mokraćnog mjehura).

U pravilu ovi simptomi nestaju kod ponovljene primjene.

Rijetko se može pojaviti respiratorna depresija, pogotovo tijekom noći.

Slijedeće kategorije su korištene za izražavanje učestalosti nuspojava:

<b>Vrlo često</b> (≥1/10)	<b>Često</b> (≥1/100 i <1/10)	<b>Manje često</b> (≥1/1,000 i <1/100)	<b>Rijetko</b> (≥1/10,000 i <1/1,000)	<b>Vrlo rijetko</b> (<1/10,000)	<b>Nepoznato</b> (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<i>Endokrini poremećaji</i>					
					hiperprolaktinemija*
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>					
	zmanjen apetit				
<i>Psijijatrijski poremećaji</i>					
depresija	konfuzija, dezorijentacija, zmanjen libido, anksioznost, nesanica, nervoza, povećan	manija* (vidjeti dio 4.4), halucinacije*, bijes*, agitacija*, ovisnost o			hipomanija*, agresija*, neprijateljsko ponašanje*, deluzije*, psihomotorni nemir*, zlouporaba



<b>Vrlo često</b> (≥1/10)	<b>Često</b> (≥1/100 i <1/10)	<b>Manje često</b> (≥1/1,000 i <1/100)	<b>Rijetko</b> (≥1/10,000 i <1/1,000)	<b>Vrlo rijetko</b> (<1/10,000)	<b>Nepoznato</b> (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
	libido*	lijeku			lijeka*
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>					
sedacija, somnia, ataksija, poremećaj pamćenja, dizartrija, omaglica, glavobolja	poremećaji koordinacije, poremećaj ravnoteže, poteškoće u koncentraciji, hipersomnija, letargija, tremor	amnezija			poremećaj autonomnog živčanog sustava*, distonija*
<i>Poremećaji oka</i>					
	zamućen vid				
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>					
konstipacija, suha usta	mučnina	povraćanje			gastrointestinalni poremećaji*
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>					
					hepatitis*, poremećena funkcija jetre*, žutica*
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>					
	dermatitis*				angioedem*, reakcija fotoosjetljivosti*
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>					
		mišićna slabost			
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>					
		inkontinencija*			urinarna retencija*
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>					
	seksualna disfunkcija*	neredoviti menstrualni ciklus*			
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>					

Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1,000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10,000 i <1/1,000)	Vrlo rijetko (<1/10,000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
umor, razdražljivost		sindrom ustezanja*			periferni edem*
<i>Pretrage</i>					
	gubitak tjelesne mase				povišen intraokularni tlak*

\* nuspojave prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

#### Ovisnost i simptomi ustezanja

Primjena (čak i u terapijskim dozama) može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti; prekid terapije može dovesti do simptoma ustezanja ili povratnog učinka (vidjeti dio 4.4). Simptomi ustezanja mogu varirati od blage disforije i insomnije do intenzivnog sindroma koji može uključivati grčeve u trbuhu i mišićima, povraćanje, znojenje, tremor i konvulzije.

Prijavljeni su i slučajevi zlorabe benzodiazepina (vidjeti dio 4.4)..

#### Amnezija

Benzodiazepini mogu prouzročiti anterogradnu amneziju (praznine u pamćenju u razdoblju nakon uzimanja lijeka) (vidjeti dio 4.4)..

#### Psihijatrijske i paradoksalne reakcije

Tijekom liječenja benzodiazepinom, osobito u starijih bolesnika, moguće su psihijatrijske i paradoksalne reakcije kao što su nemir, uznemirenost, razdražljivost, agresija, deluzije, bijes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i drugi poremećaji u ponašanju. U tom slučaju nužno je prekinuti primjenu lijeka.

#### Depresija

Za vrijeme liječenja benzodiazepinima, prethodno nezapažena depresija može postati očita.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojave lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

#### Simptomi

Predožiranje alprazolamom ne bi smjelo predstavljati životnu prijetnju osim u slučaju kombinacije s drugim depresorima SŽS-a kao što su opioidi, drugi bezodiazepini i alkohol.

Kod zbrinjavanja predožiranja, uvijek treba imati na umu mogućnost da je bolesnik uzeo više lijekova istovremeno (kombinirana intoksikacija). Predoziranje benzodiazepinima, uključujući alprazolam obično se manifestira kao depresija središnjeg živčanog sustava u različitim stupnjevima, od omamljenosti do kome. U blagim slučajevima, simptomi su omamljenost, nerazgovjetan govor, mentalna smetenost i letargija, a u ozbiljnijim slučajevima simptomi mogu uključivati ataksiju,

hipotoniju, hipotenziju, respiratornu depresiju; koma se rijetko dogodi, a vrlo rijetko može doći do smrti.

#### Toksičnost

Kod prijavljenih fatalnih intoksikacija kod ljudi zabilježene su ekstremno različite razine alprazolama u krvi. Toksična koncentracija alprazolama u plazmi varira od 0,1 do 0,4 µg /ml dok neka izvješća spominju da je postmortem koncentracija alprazolama u krvi bila u rasponu od 2,1 do 2,3 µg/ml.

#### Liječenje

Kod akutnog predoziranja alprazolamom osnovno je suportivno liječenje koje može uključivati održavanje dišnih puteva, praćenje respiratornih i kardiovaskularnih funkcija. Može se osigurati intravenski pristup za tekućine.

Bolesnici sa slabijim znakovima trovanja, koji su pri svijesti, trebaju uz nadzor liječnika, odspavati. Ukoliko je bolesnik pri svijesti može se dati aktivni ugljen unutar jednog sata od gutanja lijeka u svrhu smanjenja apsorpcije, no svakako treba procijeniti omjer koristi i rizika (rizik od aspiracije).

Forsirana diureza ili hemodijaliza nemaju učinka.

U teškim slučajevima može se koristiti flumazenil (specifični antagonist benzodiazepina) kao dodatno sredstvo u održavanju respiratornih funkcija koje su ugrožene predoziranjem. Flumazenil može povećati rizik od konvulzija.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: derivati benzodiazepina, ATK oznaka: N05BA12

Alprazolam je psihotropna tvar iz klase 1,4-triazolobenzodiazepina i ima visoki afinitet vezivanja na benzodiazepinske receptore u SŽS. Alprazolam potiče inhibitorni učinak GABA-ergičke transmisije na različite neurološke sklopove. Ovo rezultira smanjivanjem tenzije, agitacije i anksioznosti, kao i sedativnim i hipnotičkim učinkom. Dodatno, alprazolam djeluje na relaksiranje mišića i ima antikonvulzivna svojstva.

### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Alprazolam se brzo i dobro apsorpira nakon peroralne primjene. Vršna koncentracija alprazolama u plazmi postiže se 1 do 2 sata nakon jednokratne peroralne primjene lijeka. Bioraspoloživost alprazolama iznosi oko 80%.

#### Distribucija

Stupanj vezanja alprazolama na proteine u plazmi je 70% do 80%. Prosječni volumen distribucije je 1,0 do 1,2 l/kg i značajno je veći u pretilih bolesnika.

#### Biotransformacija

Nemetabolizirani alprazolam (oko 20%), te glavni metaboliti alfa-hidroksialprazolam (oko 17%) i derivat benzofenona se izlučuju urinom. Identificirani su i mnogi drugi metaboliti. Farmakološka aktivnost alfa-hidroksialprazolama je približno 50% od one koju ispoljava alprazolam. Derivat benzofenona ne očituje farmakološku aktivnost. S obzirom na njihovu nisku koncentraciju, velika je vjerovatnost da metaboliti jedva pridonose terapijskom učinku.

Alprazolam prolazi placentu, a također se izlučuje u mlijeku.

### Eliminacija

Poluvijek eliminacije alprazolama je između 12 i 15 sati. Poluvijek eliminacije dva glavna metabolita je u istom rasponu kao i za alprazolam. Oko 20% doze alprazolama se izlučuje preko bubrega u nepromijenjenom obliku.

### *Farmakokinetika u specijalnim populacijama*

#### Starije osobe

Poluvijek eliminacije može biti produljen kod starijih muških bolesnika.

#### Oštećena funkcija bubrega

Budući da je bubreg organ preko kojeg se lijek izlučuje, može se očekivati produljenje poluvijeka eliminacije u slučaju oštećenja funkcije bubrega.

#### Oštećena funkcija jetre

Može se očekivati odgođeni metabolizam djelatne tvari i produljenje poluvijeka eliminacije u slučaju oštećenja funkcije jetre.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Alprazolam je nakon primjene u štakora od preko 24 mjeseca pokazao o dozi ovisnu tendenciju povećanja učestalosti pojave katarakte (ženke) i vaskularizacije rožnice (mužjaci). U istraživanju kroničnog toksiciteta (12 mjeseci) na psima zabilježeni su napadaji kod visokih doza koji su kod nekih životinja imali smrtni ishod. Relevantnost ovih podataka za ljude nije jasna.

Alprazolam nije pokazao mutagenost u ispitivanjima. Dugoročne studije na štakorima i miševima nisu ukazale na tumorogeni potencijal alprazolama.

Alprazolam nije narušio plodnost u mužjaka i ženki pokusnih životinja, iako je u ispitivanjima na životinjama dokazano da prolazi kroz placentu. U ispitivanjima na štakorima i kunićima vrlo visoke doze alprazolama povezane su s povećanom incidencijom fetalne smrti i malformacija skeleta. Nisu dostupni podaci o peri- i postnatalnom razvoju nakon primjene alprazolama. Međutim postoje indikacije o promjenama ponašanja potomstva u glodavaca izloženih alprazolamu.

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična (E460)  
kukuruzni škrob, prethodno geliran  
natrijev dokuzat  
natrijev benzoat (E211)  
magnezijev stearat (E572)  
silicijev dioksid, koloidni (E551)  
željezov oksid, crveni (E172) (samo kod tableta od 0,5 mg)  
indigo *carmine lake* (E132) (samo kod tableta od 1 mg)

### **6.1 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.2 Rok valjanosti**

Tablete od 0,25 mg: 18 mjeseci

Tablete od 0,5 mg: 2 godine

Tablete od 1 mg: 2 godine

## **6.3 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

## **6.4 Vrsta i sadržaj spremnika**

OPA/Alu/PVC/Alu blisteri s 10, 20, 30, 50, 60 ili 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.5 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

GRINDEKS AS

Krustpils iela 53

Rīga, LV-1057

Latvija

Telefon: +371 67083205

Faks: +371 67083505

E-mail: grindeks@grindeks.lv

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tablete: HR-H-644574928

Alprazolam Grindeks 0,5 mg tablete: HR-H-767845684

Alprazolam Grindeks 1 mg tablete: HR-H-486513358

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 21. lipnja 2024.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/